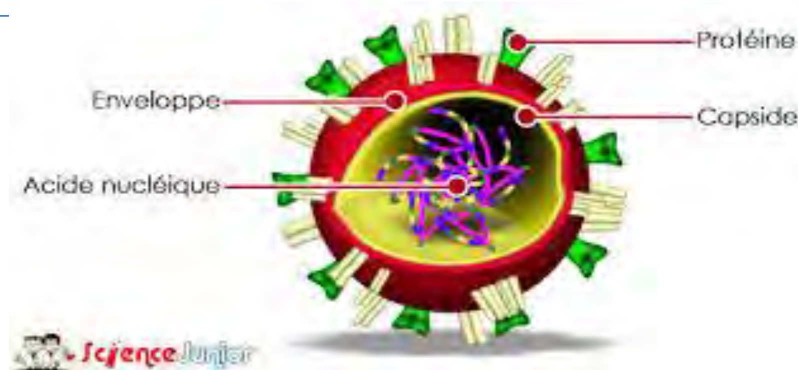
Physiopathologie des infections virales



Pr H. ZIANE, microbiologie, CHU Mustapha, **Dr A.Bensalem**, virologie, IPA

Cours de S1 Clinique 2016/2017

INTRODUCTION

- L'initiation de l'infection nécessite l'entrée du virus chez un hôte sensible.
- Ceci entraine des lésions et des dysfonctionnements cellulaires responsables de la maladie.
- **Infection locale** : multiplication virale exclusivement au niveau du site d'entrée.
- **Infection systémique**: l'infection se poursuit dans des tissus distants de la porte d'entrée.
- Physiopathologie virale: aide au Diagnostic (moments de prélèvements) et à la prise en charge.

I. DEFINITIONS

- **Pathogenèse :** processus par lequel le virus induit une maladie
- **Tropisme :** aptitude d'un virus à infecter une cellule, un tissu ou un organe
- **Virulence :** degré du pouvoir pathogène

Invasion de l'organisme par un virus

Pénétration dans l'organisme hôte



Diffusion dans l'organisme → **Infection virale** ←



Tropisme cellulaire*

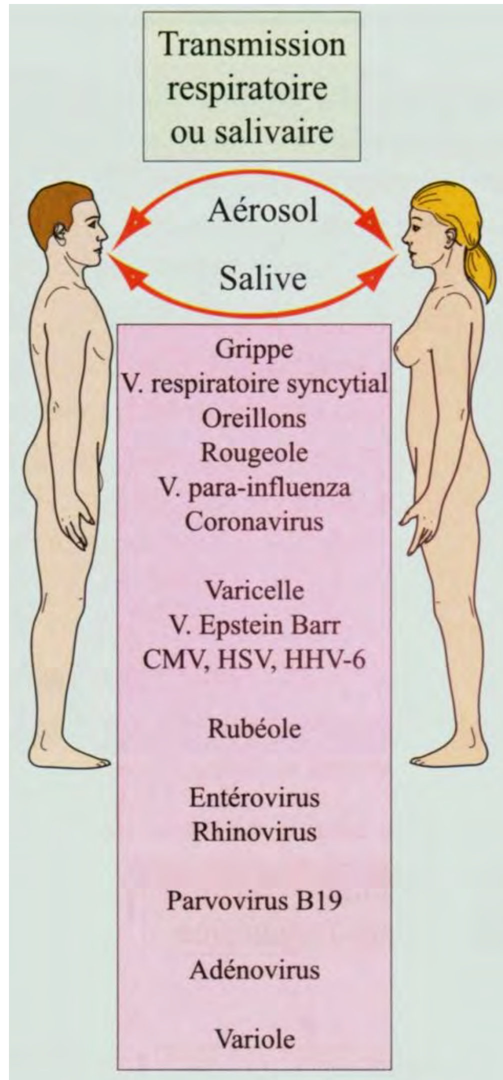
* : terme défini ultérieurement

Moyen de défense de l'organisme

-Moyens de défense non-spécifiques

-Réponse spécifique :
immunitaire
humorale
cellulaire

II. RESERVOIRS DES VIRUS PATHOGENES POUR L'HOMME



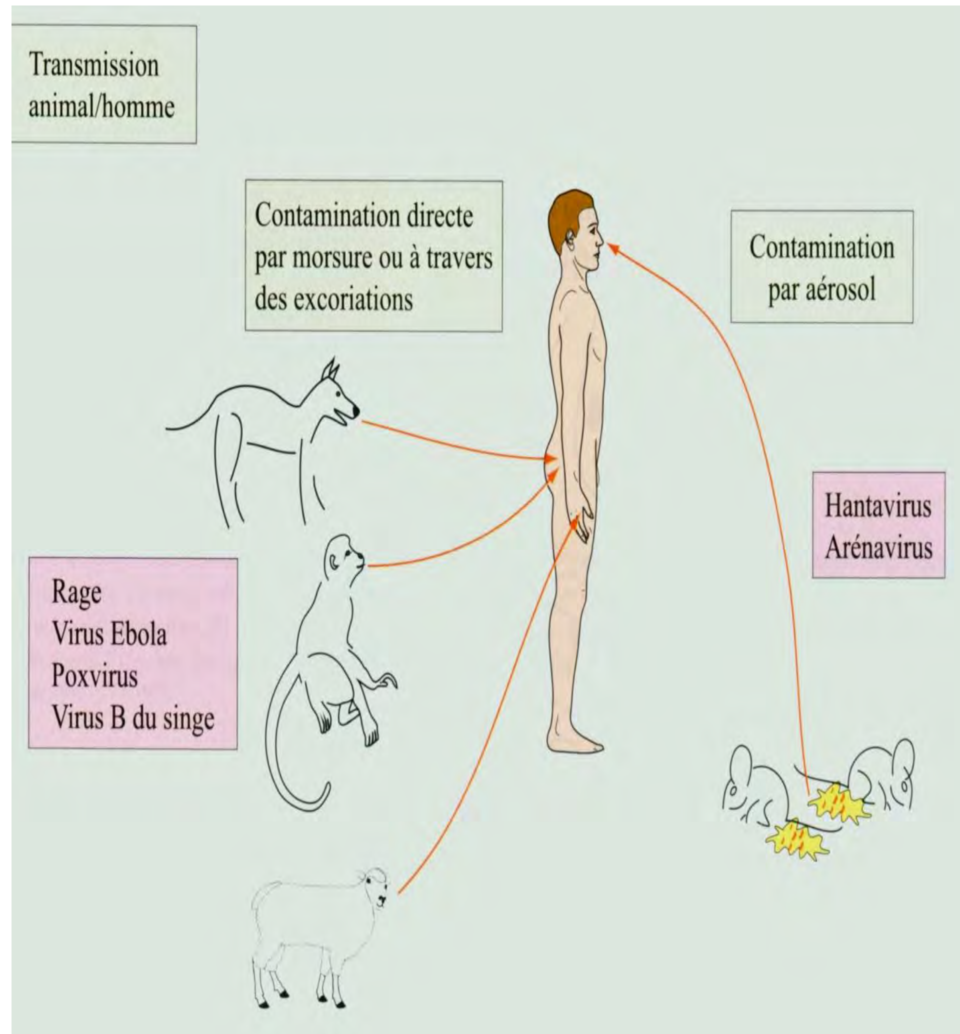
Homme: principal réservoir pour l'espèce humaine

Le virus se propage par le biais des gouttelettes de salive et des petites particules en suspension dans l'air projetées par la toux ou les éternuements



- Secrétions respiratoires : VRS, V. grippe, V. rougeole.
- Salive : CMV, EBV, HSV1….
- Peau: VZV,HPV
- Tractus génital: HBV, HIV, HPV, HSV2.

II. RESERVOIRS DES VIRUS PATHOGENES POUR L'HOMME

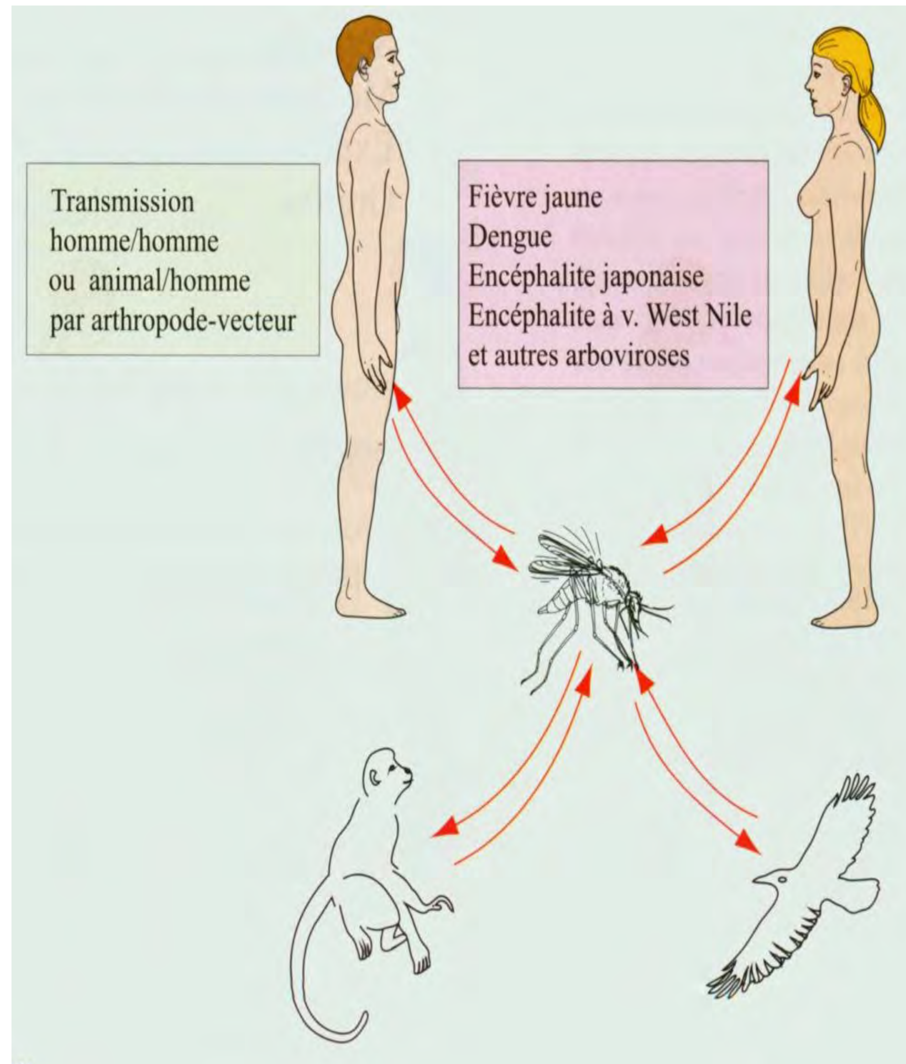


Réservoir animal

l'Homme est un **hôte accidentel**

- virus de la rage (salive), transmis par morsure.
- Hanta virus, Arénavirus: (déjections des rongeurs) transmis par aérosols.

II. RESERVOIRS DES VIRUS PATHOGENES POUR L'HOMME



Hôte intermédiaire

Les arthropodes = <u>anthropozoonose</u> (moustiques et tiques)

Exp: arbovirus.

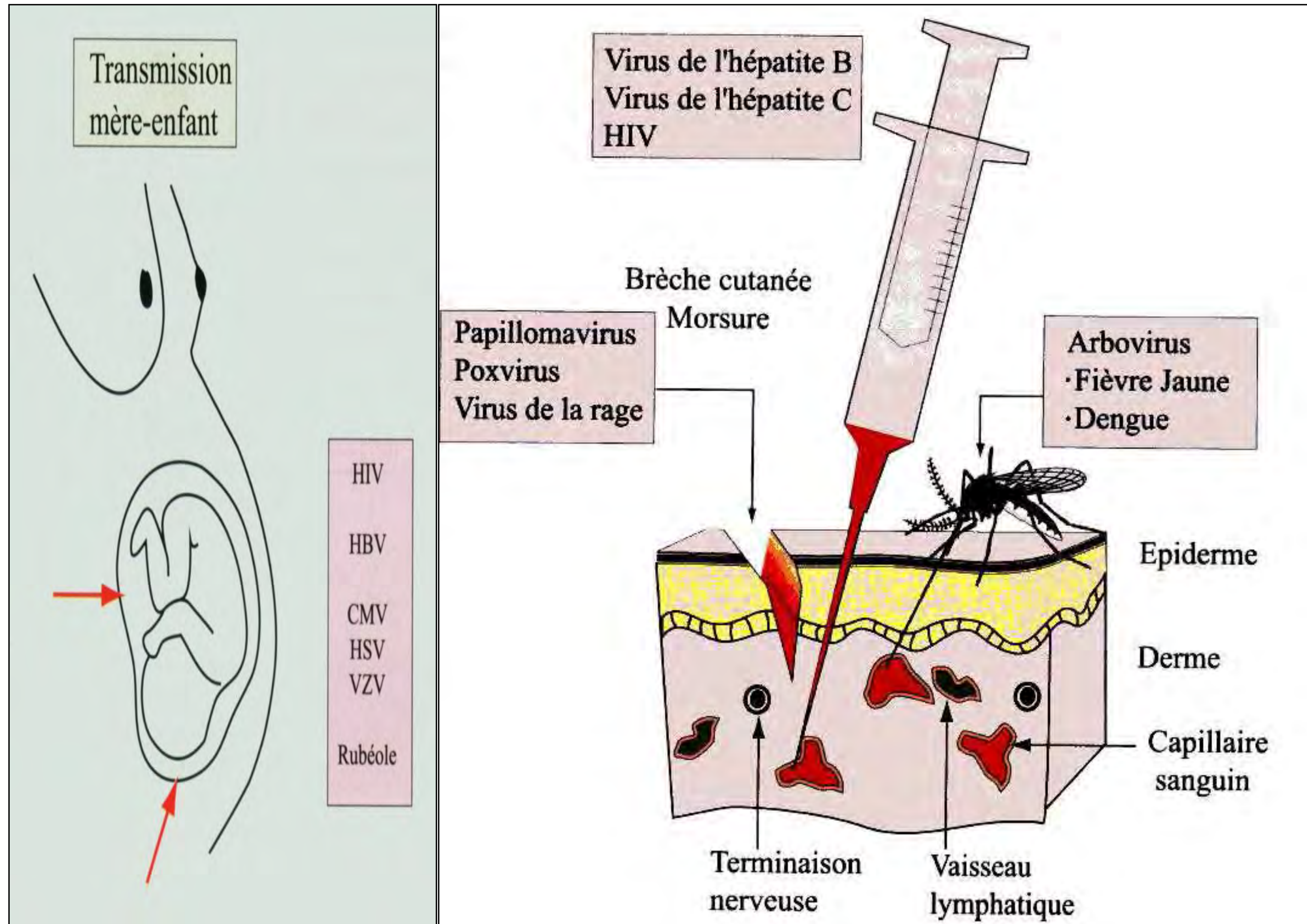
Le virus se transmet lors de piqûre

III. LA TRANSMISSION

- **Transmission horizontale**: Transmission par contage soit un contact direct, à travers une porte d'entrée (respiratoire, digestive…) ou par l'intermédiaire de vecteurs (arthropodes).
- **Transmission verticale** « mère – enfant » Transmission congénitale ou héréditaire: elle se fait par voie transplacentaire : rubéole, CMV, VIH, HBV ou lors du passage de la filière génitale: HBV, VIH, HSV.

IV. MODES DE CONTAMINATION

- **Contamination aérienne** => indirecte s/f d'aérosols (éternuements, toux) ,directe : salive (EBV)
- **Contamination digestive** => contamination féco-orale, élimination du virus dans les selles : virus nu = virus résistant : entérovirus, HAV, peuvent contaminés l'eau et les aliments.
- **Contamination sexuelle** => excrétion du virus dans le tractus génital (IST)
- **Contamination mère-enfant** => prénatale: transplacentaire, péri natale : pendant l'accouchement, post natal : pendant l'allaitement
- **Contamination iatrogène** => transfusion (avant 1994), greffes d'organes , dentistes, exploration invasives….
- **Autres**: toxicomanie IV ou IN sniffer, scarification ou hidjama, tatouage piercing….



Modes de transmission et de contaminations

V. PERIODE D INCUBATION

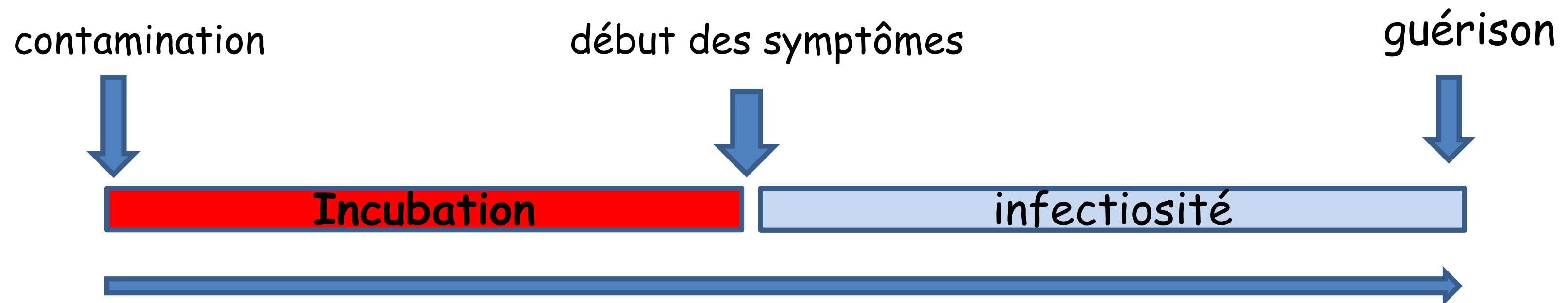
La période d'incubation : période allant du contage à l'apparition des premiers signes cliniques.

Cette période est de durée variable et est fonction du site de multiplication virale :

- Si le site de multiplication se confond avec la porte d'entrée: infection locale , cette période sera courte
exp: grippe

- Si le site de multiplication est distinct de la porte d'entrée : infection générale, cette période sera longue quelques semaines ou mois (rage, hépatites, poliomyélite).

V. PERIODE D INCUBATION



Infection 10 20 30 40 50 100 200 jours

Rotavirus
Grippe
Rhume
HSV
HHV-6
Entérovirus
Poliomyélite
Rougeole
Varicelle
HIV (PI)
Parvovirus B19
Oreillons
Rubéole
Hépatite A
Hépatite E
EBV (MNI)
Rage
Hépatite C
Hépatite B

3.Figure 6. Durée d'incubation des principales infections virales humaines. Les durées indiquées en foncé correspondent à la majorité des cas et les durées indiquées en clair aux extrêmes (modifié d'après Kaslow RA, Evans AS. Epidemiologic concepts and methods: In: Evans AS and Kaslow RA, editors. Viral infections of humans. Epidemiology and control. 4th edition. New York and London: Plenum Medical Book Company; 1997. p. 3-58.)

VI. DIFFUSION VIRALE

- **Locale :** il ya multiplication locale du virus exp : respiratoire (rhinovirus, influenzae virus); rejet directement dans le milieu extérieur par voie aérienne, digestive (rotavirus) par excrétion dans les selles.

- **Systémique** elle peut être:

  - ***Sanguine*** permet au virus d'être véhiculé jusqu'aux organes cibles soit libre dans le plasma (HBV, HCV, HIV, Parvovirus B19)ou associés aux cellules (CMV,EBV, HIV, HTLV…) c'est la virémie primaire généralement de faible intensité, **s**uivi d'une multiplication du virus au niveau des organes cibles, entrainant une virémie secondaire qui est plus intense.
  - ***Nerveuse*** propagation le long des nerfs périphériques jusqu'aux ggs sensoriels(HSV) et jusqu'à l'encéphale (virus de la rage) : virus neurotropes.

Porte d'entrée

Pénétration du virus dans l'organisme

Diffusion du virus

Moyens de défense

Générale

Locale

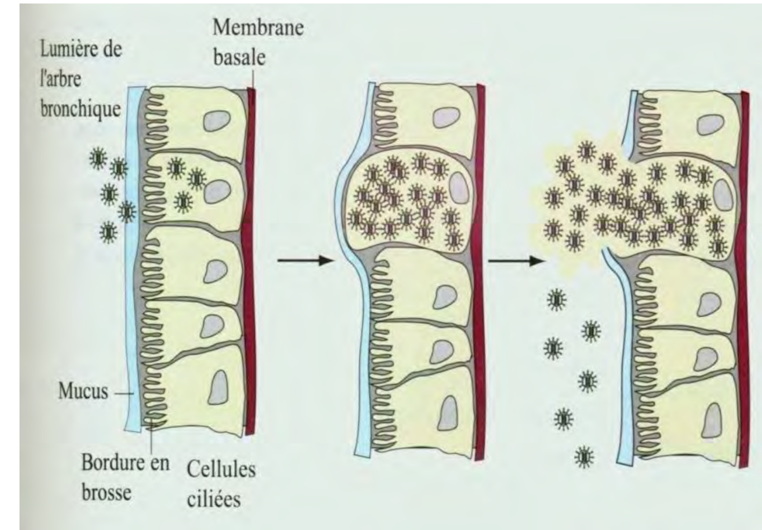
Voie sanguine ou lympahtique

Voie nerveuse

Atteinte de l'organe cible

Notion de tropisme
Pouvoir pathogène

Infection locale



Infection générale

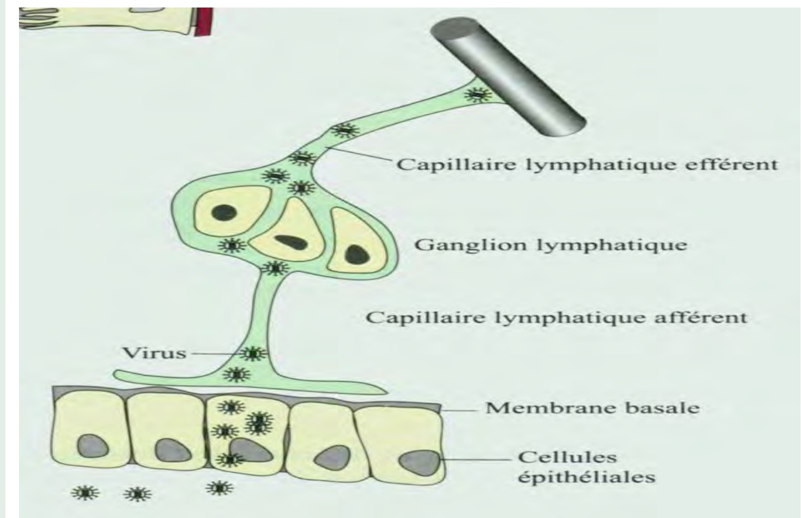
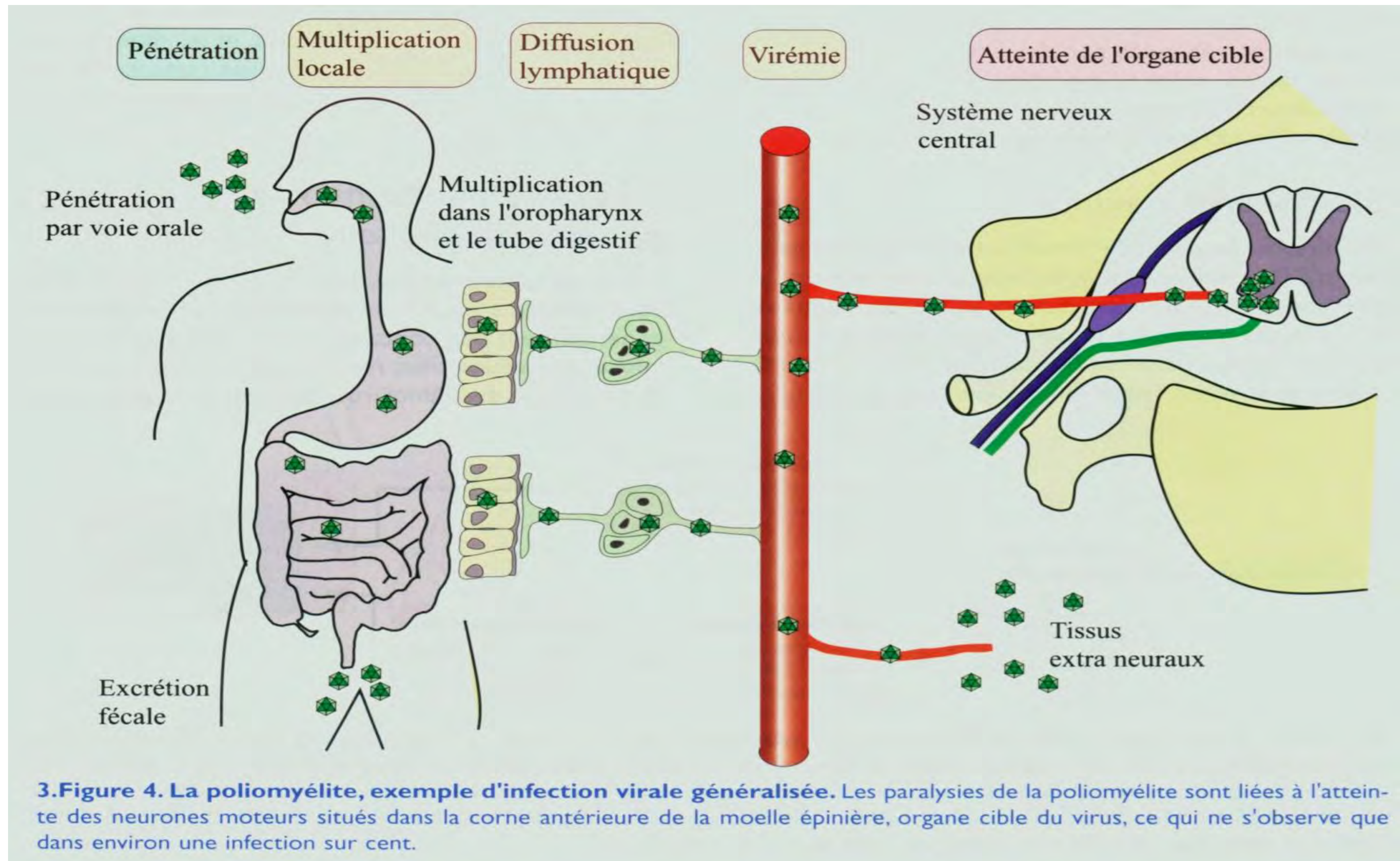


Schéma de diffusion virale au niveau de l'organisme.

Exemple: diffusion du virus de la poliomyélite



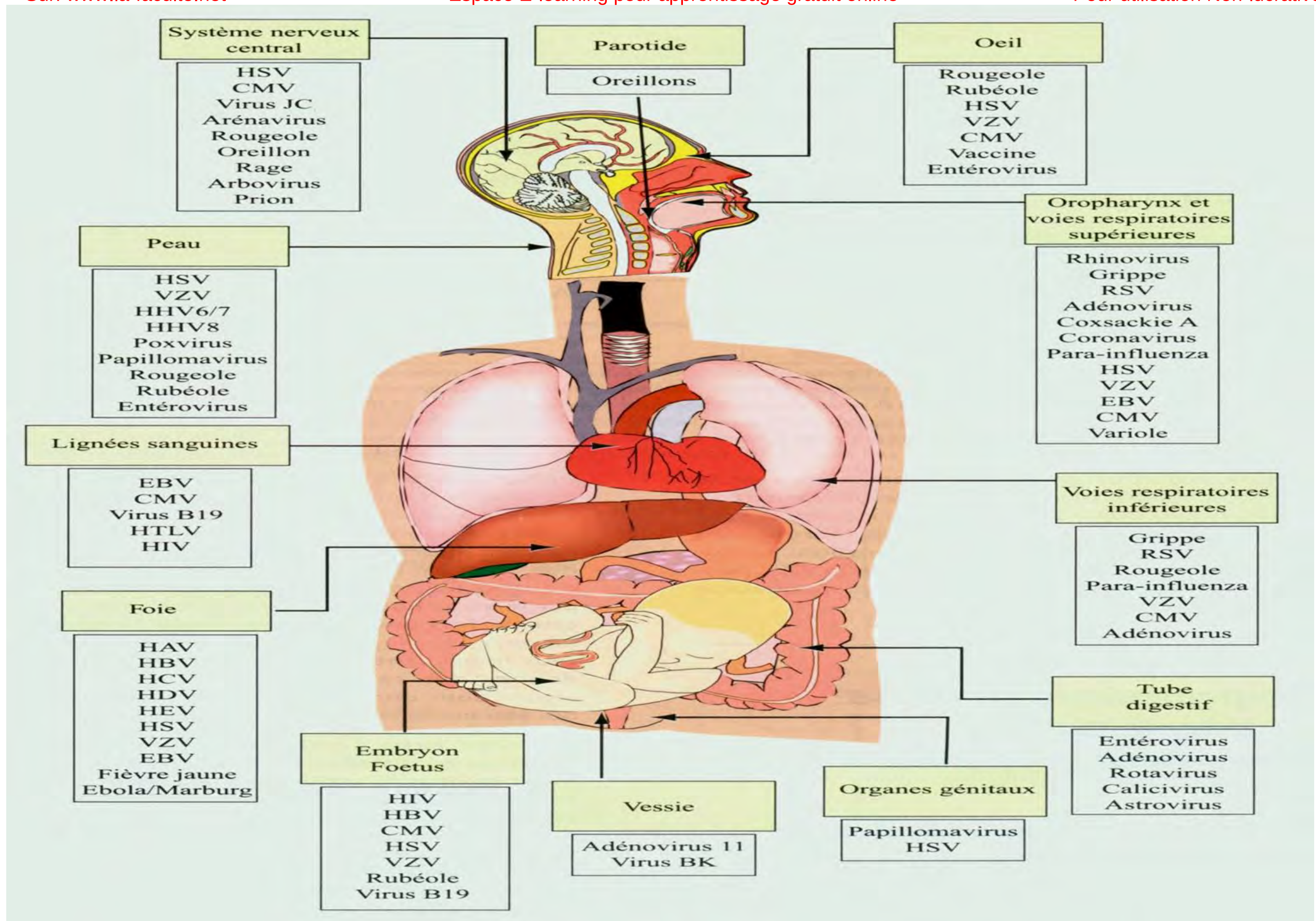
3.Figure 4. La poliomyélite, exemple d'infection virale généralisée. Les paralysies de la poliomyélite sont liées à l'atteinte des neurones moteurs situés dans la corne antérieure de la moelle épinière, organe cible du virus, ce qui ne s'observe que dans environ une infection sur cent.

VII. ORGANES CIBLES

Le tropisme du virus se définit par la nature du tissu ou de l'organe cible qui est lié à :

- **La sensibilité des cellules:** par la présence de récepteurs spécifiques pour l'attachement et la pénétration du virus.
- **La permissivité :** présence de facteurs intracellulaires permettant la réplication et la maturation du virus.

Une cellule sensible n'est pas obligatoirement permissive.



Organes cibles des principaux virus

VIII. MANIFESTATIONS CLINIQUES

- **Au niveau de la peau**:
  - ***Effet direct*** du virus avec excrétion virale => lésions (varicelle)
  - ***Réaction immuno pathologique*** du virus au niveau du derme (rubéole, rougeole)
- **Au niveau du SNC :**

  Méningo-encéphalites herpétiques, PESS (rougeole), LEMP (JC virus), Poliomyélite.
- **Autres organes** :

  Articulations : virus rubéole, Parvovirus B19

  Cœur : Coxsackievirus

  Foie : HBV, HCV, HAV, HEV, HDV

  Poumons: CMV, virus de la rougeole, grippe

  Rein: CMV, BK virus

  Cellules sanguines : EBV (lymphocytes B), HIV (lymphocytes T)

  .....

IX. VOIES D EXCRETION

Plusieurs voies d'excrétion des virus :

- **Respiratoire**: grippe, oreillon, rougeole, rubéole
- **Salivaire**: CMV, EBV, rage
- **Cutanée**: VZV,HPV
- **Digestive** (selles): Entérovirus, Rotavirus, HAV,HEV,..
- **Urinaire**: rubéole, rougeole, virus ourlien, CMV
- **Génitale**: HIV, HBV,CMV
- **Lait maternel**: HIV, CMV
- **Sanguine**: HIV, HBV, HCV…

X. EVOLUTION DES INFECTIONS VIRALES (1)

En fonction du virus en cause, de la tolérance de l'hôte;

- **Infection aiguë**: *souvent asymptomatique*, la multiplication du virus est limitée dans le temps. Elle est intense et rapide, mais le virus est rapidement excrété grâce à une réponse immunitaire avec des anticorps spécifiques qui protégent contre une réinfection.
- **Infection persistante:** fait suite à certaines infections aiguës (symptomatiques ou asymptomatiques), le virus persiste dans l'organisme plusieurs mois ou années . L'infection persistante est caractérisée par une phase d'incubation longue. Elle peut être chronique, latente , ou lente

X. EVOLUTION DES INFECTIONS VIRALES (2)

L'infection persistante

- **Infection chronique :** caractérisée par la présence continuelle du virus dans l'organisme (circulation sanguine, tissus, organes). Exp: HBV, HCV.

- **Infection latente ou récurrente :** caractérisée par des **épisodes aigus** séparés par des phases de **dormance du virus**.

La résurgence de l'épisode aigu est due à **une multiplication active** du virus suite à une rupture de l'équilibre virus-organisme.

Durant **la phase de dormance**, le virus n'est pas retrouvé sous sa forme particulaire.

Exp : HSV1/2 (herpès labial ou génital) VZV (varicelle/zona)



X. EVOLUTION DES INFECTIONS VIRALES (3)

L'infection persistante

- ***Infection lente*** **:** caractérisée par des périodes d'**incubations très longue**. **La multiplication virale est très lente avec parasitisme progressif**. L'évolution est insidieuse est fatale. Exp: VIH sida, virus rougeoleux (PESS).

XI. FACTEURS INFLUENCANTS LA PATHOGENESE

A. Facteurs liés au virus

1- Quantité de virus: plus la quantité de virus est importante , plus la probabilité de développer l'infection sera élevée. L'élimination du virus sera différente.

2- Voie d'inoculation: exp virus de la rage par léchage d'une peau lésée au niveau du membre inferieur est moins grave que par morsure au niveau de la face.

Une souche virale vaccinale est non pathogène par voie périphérique mais peut être pathogène par voie intra cérébrale.

3- Cytopathogénicité: certains virus entrainent une destruction rapide de la cellule infectée qui est un élément important de la virulence. La destruction cellulaire entraine une nécrose qui compromet le fonctionnement de l'organe exp : polio = paralysie , Herpes : encéphalite.

D'autres virus entrainent une infection cellulaire prolongée, exp: rubéole

XI. FACTEURS INFLUENCANTS LA PATHOGENESE

A. Facteurs liés au virus

4-Echappement du virus à la réponse immunitaire

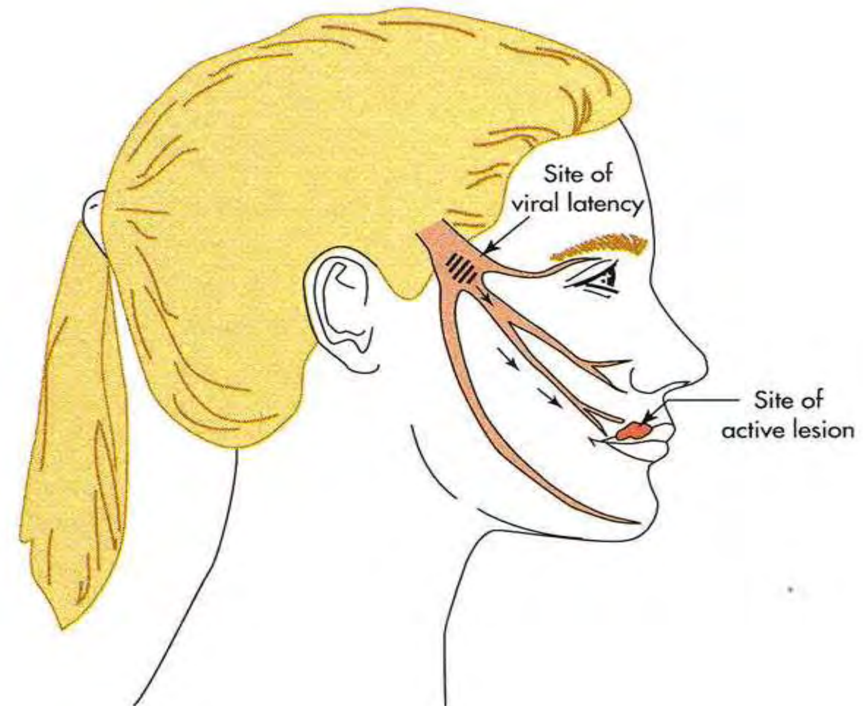
- **Latence**: dans ce cas, les antigènes viraux ne s'expriment pas dans la cellule infectée : absence de réponse immunitaire.
- **Variabilité génétique :** les variants ne sont pas reconnus par les ACs neutralisants, exp:VHC, VIH, et la **grippe**:
  - **Dérive «drift»:** phénomène constant d'accumulation de mutations. Variation d'1%/an de la séquence des AA de l'HA.
  - **Cassure «shift »:** phénomène de réassortiment avec émergence d'un nouveau sous-type.
- **Inhibition de l'expression des molécules du CMH**

  Les molécules de la classe I et II : jouent un rôle majeur dans la réponse antivirale . L'absence d'expression de ces molécules inhibe la réponse immunitaire (HIV, CMV, HSV)

Protéine M2
Protéine M1
Hémagglutinine
Ribonucléoprotéine
PB2
PB1
PA
HA
NP
NA
M
NS
PB1 PB2 PA Complexe transcriptase réplicase
Enveloppe Virale
Neuraminidas
NS2

Variabilité génétique

Latence



XI. FACTEURS INFLUENCANTS LA PATHOGENESE

A. Facteurs liés au virus

5-Résistance aux anti-rétroviraux

Des souches résistantes aux antiviraux peuvent apparaitre au cours du TRT rendant ce dernier inefficace.

6-Bases moléculaires de la pathogénicité

- Les mutations se traduisent par la modification du pouvoir pathogène, elles peuvent affecter n'importe quelle région des gènes viraux (protéines structurales ou non structurales).

- La synthèse de vaccins fait appel à des souches mutées ayant un pouvoir pathogène atténué (polio, rougeole, rubéole, oreillons…) les souches virales de ces vaccins présentent plusieurs mutations par rapport à la souche sauvage alors qu'une seule mutation peut suffire pour synthétiser un vaccin.

- Les nouvelles techniques de biologie moléculaires : séquençage, PCR sélectives permettent l'identification des mutations.

XI. FACTEURS INFLUENCANTS LA PATHOGENESE

B- Facteurs liés à l'hôte

- Les défenses immunitaires: lutter contre l'infection
- Immunité acquise : spécifique (production d'ACs et cellules cytotoxiques)
- L'immunité innée : non spécifique (barrière cutanéo-muqueuse, cellules phagocytaires, NK, **interférons+++**) s'associe à la 1ère pour l'élimination du virus.

Parfois la RI n'aboutit pas et les mécanismes immuno pathologiques sont responsables de l'action pathogène du virus

XII. Défenses de l'organisme

Invasion de l'organisme par un virus

Pénétration dans l'organisme hôte

↓

Diffusion dans l'organisme → **Infection virale** ← -Moyens de défense non-spécifiques / -Réponse spécifique : immunitaire humorale cellulaire

↓

Tropisme cellulaire*

Moyen de défense de l'organisme

-Moyens de défense non-spécifiques

-Réponse spécifique :
immunitaire
humorale
cellulaire

* : terme défini ultérieurement

1. Rôle de la réponse immunitaire dans la pathogenèse des I. virales

A. Réponse immunitaire non spécifique

- La réaction inflammatoire déclenchée suite à une infection virale est responsable des symptômes observés (fièvre, congestion des voies respiratoires, atteintes viscérales(méningite , hépatites, encéphalites…)
- C'est la conséquence de la lyse cellulaire et le largage du contenu cellulaire (enzymes lysosomiales) à l'origine de la libération de médiateurs (cytokines, histamine, sérotonine, prostaglandines, leucotriène, ….).

B. Réponse à anticorps

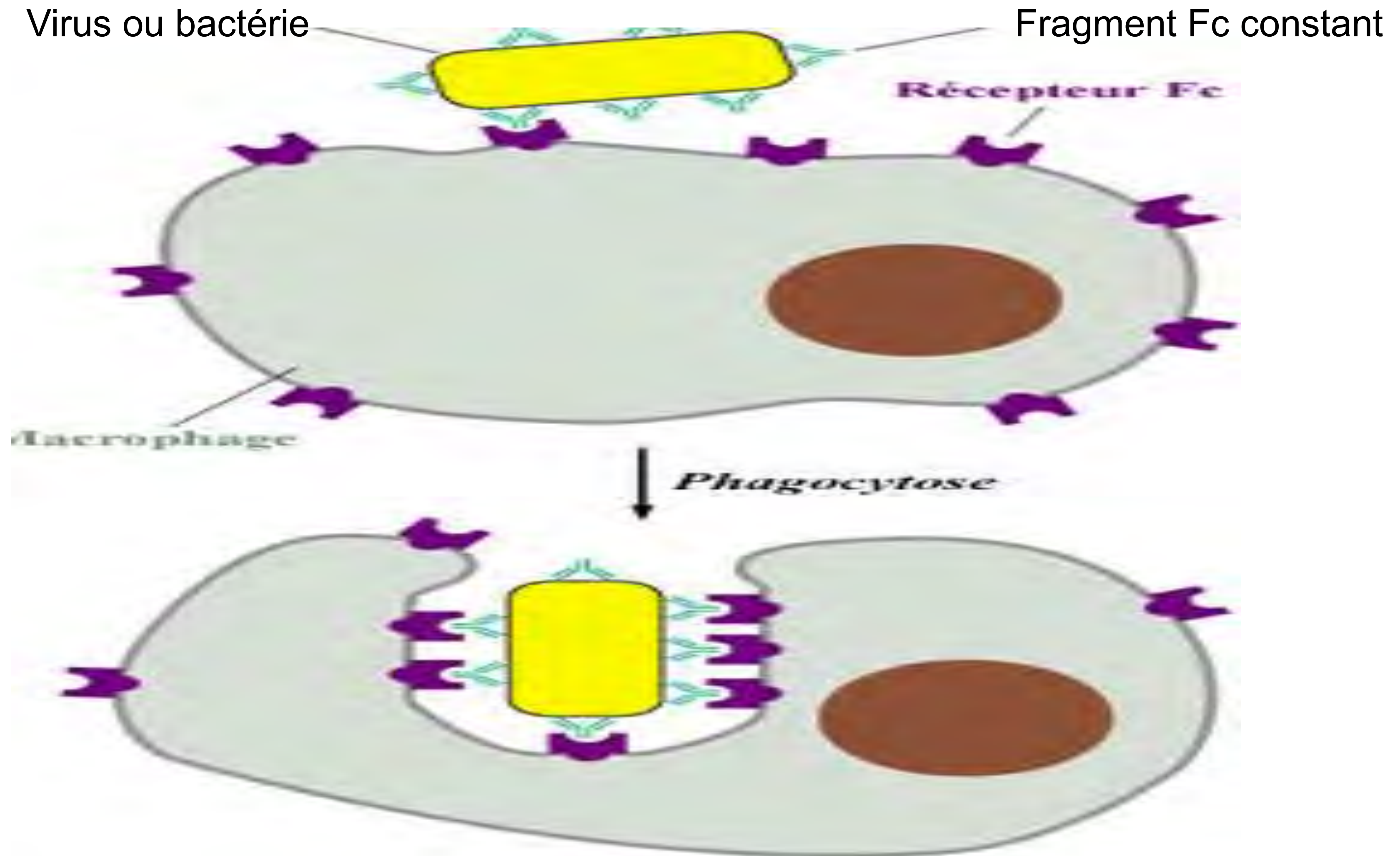
- **Anticorps facilitant:** dans certaines conditions, les anticorps peuvent faciliter l'infection virale: le complexe virus-ACs se fixe sur les récepteurs du fragment Fc des Igs exp: des cellules de la lignée monocytaire sont dépourvues de récepteurs spécifiques viraux.

- Le complément peut également jouer un rôle dans le mécanisme de facilitation en se fixant sur les complexes virus-ACs, ce complexe V-AC-C' peut se fixer sur des cellules portant les récepteurs pour la fraction C3b du complément. Exp: VIH, virus de la dengue.

C. Les Complexes immuns

- lors des virémies, certaines particules virales peuvent entrainer la formation de complexes immuns avec des anticorps lorsqu'elles circulent librement dans la circulation (HCV, HBV, HAV, VIH, parvovirus B19, virus de la rubéole, dengue….
- Ces complexes immuns vont se déposer au niveau des tissus et déclencher une réponse inflammatoire (manifestations cutanées, articulaires, vasculaires, rénales….)

Réponse anticorps: ac facilitants



D. Réponse cytotoxique

- l’activation des LT CD8+ par les antigènes viraux et leurs stimulation par l’IL2 vont proliférer sous l’action des différentes cytokines (IL4, IL6, interféron γ) et se différencient en cellules capables d’entrainer une cytotoxicité pour les cellules infectées.

  La réponse cytotoxique induite par l’infection virale peut avoir des conséquences néfastes pour l’organisme.

Exp: lors des hépatites virales, la lyse des hépatocytes résulte non pas d’un effet cytopathogène viral, mais de l’action des lymphocytes cytotoxiques sur les hépatocytes exprimant les antigènes viraux .

- Donc **une réponse cytotoxique trop importante** est responsable de la **nécrose massive** du foie lors des hépatites fulminantes.

- Par contre, **une réponse cytotoxique trop faible** n’entrainera pas l’élimination du virus mais, elle est responsable lors de **l’infection persistante** du développement progressif des lésions caractéristiques de **l’hépatites chronique** (VHB, VHC)

XII. Infections virales et déficits immunitaires

Immunodépression:

- Primitive : anomalies génétiques
- Secondaire : TRT immunosuppresseur, chimiothérapie, VIH

Déficits de l'immunité à médiation cellulaire

- joue un rôle important dans l'immunité antivirale.
- fait intervenir les lymphocytes T cytotoxiques qui détruisent les cellules infectées par le virus.

- les déficits de l'immunité à médiation cellulaire favorisent les infections virales sévères .

Exp: *Herpesviridae* persistent à l'état latent et en cas de déficit immunitaire il y a réactivation qui peut être cliniquement sévère.

Déficits de l'immunité à médiation humorale

- fait intervenir les LB sécréteurs des Acs

- les déficits de cette immunité favorisent les infections par des virus sensibles à l'action des anticorps neutralisants.

Exp: des infections graves peuvent se voir chez les sujets agamma-globulinémiques.

Les infections du nné : herpès, varicelle, entérovirus.

Déficits immunitaire d'origine virale

- Certains virus sont associés à des déficits immunitaires modérés et transitoires : CMV, virus de la rougeole,
- le VIH entraine une destruction progressive du système immunitaire entrainant un déficit immunitaire majeur. Le VIH infecte les LT CD4+, les monocytes/macrophages et les cellules dendritiques dans les organes lymphoïdes; ce ci aboutit en quelques années à la destruction du système immunitaire.

Infections virales et auto-immunité

Chez l'Homme, l'apparition d'auto-AC peut se voir au décours des infections virales : MNI, rougeole, varicelle, infections à CMV, HCV, HIV….

Différents mécanismes peuvent expliquer l'induction d'une réponse auto-immune par les virus.

Dans le cas du virus de la rougeole, il a été mis en évidence la production d'anticorps ou de cellules cytotoxiques par les antigènes viraux qui réagissent avec la protéine basique de la myéline (PBM). L'encéphalite post-rougeoleuse parait liées au développement d'une réponse anti-PBM. C'estprobablement ce mécanisme qui est en cause dans les autres encéphalites post-infectieuses ou dans d'autres atteintes neurologiques telles que les polyradiculonévrites (syndrome de Guillain Barré)